

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/45145>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Beter worden tussen grenzen

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. L.A.A. KOLLÉE



Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE PROF. DR. L.A.A. KOLLÉE



Het 'beter worden' van extreem vroeggeborenen speelt zich af tussen de medisch-ethische grenzen en de grenzen van de pathofysiologische kennis over het ontstaan van orgaanschade. De perinatale zorg in Nederland is in Europees verband tegenwoordig minder goed aangeschreven dan eerder het geval was. Louis Kollée

illustreert dit in de rede bij zijn afscheid als hoogleraar Kindergeneeskunde voor wat betreft vroeggeboorte aan de hand van onderzoeksresultaten van het Europese MOSAIC-project. 'Beter worden' van de perinatale zorg in Nederland vraagt om nader onderzoek en ingrijpende maatregelen in de sfeer van organisatie en samenwerking, zowel klinisch als wetenschappelijk.

Prof.dr. Louis Kollée (Eijsden, 1943) studeerde Economie en Geneeskunde in Rotterdam. Zijn gehele loopbaan is hij werkzaam geweest in het UMC St Radboud als kinderarts-neonatoloog. In landelijk verband was hij betrokken bij de ontwikkeling van de organisatie van de neonatale intensieve zorg. Hij was lid van de commissie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde die de ethische problematiek rond de behandeling van ernstig zieke pasgeborenen in kaart bracht. Hij zette het follow-up programma voor vroeggeborenen en andere hoogrisicopatiënten op en coördineerde dit. Kollée publiceerde (inter)nationaal over deze aandachtsgebieden en andere onderwerpen in circa 140 wetenschappelijke artikelen en was auteur van meerdere leerboeken. De laatste jaren van zijn loopbaan was hij opleider en plaatsvervangend hoofd van de afdeling Kindergeneeskunde. Kollée blijft lopend onderzoek op het gebied van de latere ontwikkeling van vroeggeborenen begeleiden.

BETER WORDEN TUSSEN GRENZEN

Beter worden tussen grenzen

Rede in verkorte vorm uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Kindergeneeskunde aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 27 juni 2008 door

door prof. dr. L.A.A. Kollée

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9023046-7

© Prof. dr. L.A.A. Kollée, Nijmegen, 2008

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

De titel van deze rede komt de medewerkers van het UMC St Radboud bekend voor, maar dan als 'Beter worden in het Radboud', de slogan die ons beweegt naar een nieuwe en betere organisatiestructuur. Maar ook grenzen blijven als thema actueel, bijvoorbeeld in het kader van de recente viering van het 85-jarig bestaan van de Radboud Universiteit Nijmegen en, zoals u weet, in de neonatale zorg.

DE ONTWIKKELING VAN DE NEONATALE ZORG

Wanneer u zoekt naar publicaties in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* met als zoekterm 'pasgeborene' vindt u de eerste in 1904, een achtregelige mededeling over een moeder met mazelen ten tijde van de bevalling, zonder dat het kind deze ziekte kreeg. Tot 1950 verschenen er in het Tijdschrift slechts negentien artikelen over de pasgeborene, vrijwel allemaal *case reports*.

In 1941 verscheen het boek *Ziekteleer van den pasgeborene* onder redactie van Cornelia de Lange. Hierin wijdt dr. Anna van Westrienen uit Rotterdam een hoofdstukje aan de 'zorg voor het praemature kind'. Ze wijst op de zeer hoge sterfte van deze kinderen en noemt als endogene oorzaak daarvoor 'debilitas vitae', het ongeschikt zijn voor het leven. Ze stelt de vraag of 'het wenselijk is door moeite en zorg ook deze onvoldragen debiele menschjes als het ware tot leven te dwingen'. Het antwoord is, zo stelt ze dan, ja; er moeten voorwaarden worden geschapen om overleven beter mogelijk te maken.

In 1952 kwam de New Yorkse anesthesiste Virginia Apgar met haar sindsdien in de gehele wereld gebruikte score om de conditie van het kind na de geboorte in een getal uit te drukken. Het gebruik van de Apgar-score markeert in zekere zin de overgang naar een meer moderne neonatale zorg.

Het eerste artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* dat over vroeggeborenen gaat was van de hand van Joop de Bruijne, die later in Amsterdam de eerste Nederlandse hoogleraar op het gebied van de pasgeborene werd. Het verscheen in 1955 als *caput selectum* onder de titel 'De zorg voor de vroeggeborene'. (1) Ik voel me vereerd vorig jaar de naar hem genoemde prijs van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde te hebben mogen ontvangen.

In 1969 verscheen een klein, maar belangrijk boekje van prof. dr. J.H. van den Berg, met als titel *Medische macht en medische ethiek*. (2) Dit boekje, dat veel indruk op ons studenten maakte, begint met de ziektegeschiedenis van Henk, een kind met een grote en open meningomyelocèle, ofwel spina bifida. Het defect werd operatief gesloten en zoals te verwachten, ontstond er een hydrocefalus ('waterhoofd'). Er werd een *drain* ingebracht om de overmaat aan hersenvocht naar het hart af te voeren. Een reeks van complicaties kon worden bestreden en op de leeftijd van één jaar kon het kind naar huis. Hij ontwikkelde zich motorisch heel slecht en geleidelijk werd duidelijk dat hij zwakzinnig was. Henk lag alleen maar in bed, in kikkerstand, verlamd en blind. Op de

leeftijd van vijf jaar stierf hij aan een ernstige infectie. De arts noteerde: 'Een afschuwelijke lijdensweg werd hiermee afgesloten'. Van den Berg stelt vast dat ook een 'zegetocht' werd beëindigd. Immers, de vele behandelingen die Henk in zijn korte leven had ondergaan getuigden van medische macht. Van den Berg spreekt zijn grote dankbaarheid uit voor de nieuwe verworvenheden van de geneeskunde, maar laat het daar niet bij. Hij wijst op de 'grondwet' van de arts, namelijk dat hij 'geboden is menselijk leven te behouden, te sparen en te verlengen waar en wanneer hij dat kan' en stelt dat die wet heilig was, zolang de arts nog geen macht had. De arts mocht dus wat hij kon. Nu hij die macht wel heeft is het de vraag of de arts nog alles moet wat hij kan. Van den Berg wijst op de discrepantie tussen het geoorloofd zijn om een door de medische macht ernstig beschadigd kind in leven te houden, en niet om met diezelfde macht het leven te beëindigen. Van den Berg verzet zich hiertegen en bepleit een nieuwe medische ethiek, die past bij de nieuwe medisch-technische macht. De laatste zin van het boek luidt: 'De arts is er voor de patiënt, en voor niemand of iets anders'.

In mijn medische studie in Rotterdam, aan de toen in 1966 juist opgerichte zevende medische faculteit in Nederland, raakte ik geïnteresseerd in de kindergeneeskunde. Dat was niet in de laatste plaats onder invloed van prof. dr. H.K.A. Visser, die vanuit Groningen in Rotterdam benoemd was en het boeiende van de kindergeneeskunde op stimulerende wijze voor het voetlicht wist te brengen. Het werk in het oude Sofia Kinderziekenhuis, in het zogenaamde studententeam, tijdens de laatste jaren van mijn studie was een belangrijke ervaring. Een situatie die regelmatig terugkeerde maakte diepe indruk op me en heeft, denk ik, mijn keuze voor de kindergeneeskunde en de neonatologie mede bepaald. Een belangrijke aandoening bij vroeggeborenen is, wat toen nog heette 'hyaliene membranen ziekte'. Daarbij zijn de longblaasjes niet goed in staat zich te ontplooien omdat de stof die daarvoor noodzakelijk is, surfactant, nog onvoldoende wordt geproduceerd. Men herkent dit aan de bemoeilijkte en kreunende ademhaling. Op een röntgenfoto ziet men te weinig lucht in de longen, en in het ernstigste geval zijn die geheel wit. De zuurstofopname en de koolzuurafgifte zijn verminderd en er ontstaat verzuring van het bloed, acidose. Dat kon ook toen al worden vastgesteld met laboratoriumonderzoek, de zogenaamde gasanalyse. In die tijd, 1969, het jaar waarin het boek van Van den Berg verscheen, was deze ziekte nog nauwelijks behandelbaar. Een kind met witte longen op de foto was ten dode opgeschreven. De behandeling beperkte zich tot het toedienen van zuurstof en het bestrijden van acidose met natrium-bicarbonaat. Als student kreeg je de opdracht om, naast de couveuse zittend, het ziektebeloop te volgen. Dat heb ik dus meerdere malen gedaan. Je zat daar dan, in de nacht, en je kreeg de vrije hand om van tijd tot tijd een gasanalyse te laten bepalen en bicarbonaat toe te dienen. Zuurstoftoediening gebeurde op geleide van de kleur van het kind. Hoe blauwer, hoe meer zuurstof. Dat was het dan. Je zag zo een kind met het uur verslechteren en het liep altijd fout af. Het was ook een eenzaam gebeuren. Die nachten waren lang. Slechts heel af en toe stak de dienstdoende arts-assistent zijn hoofd om de deur en

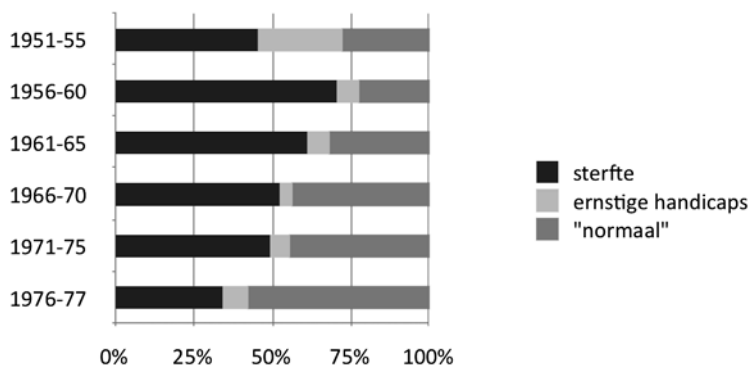
vroeg dan ‘het gaat zeker niet goed, he?’, of een variant daarop. Ik vond dit alles buitengewoon frustrerend. In principe gezonde kinderen die, alleen omdat ze te vroeg geboren waren, overleden zonder dat we dat konden verhinderen. Overleed het kind in de loop van de nacht, dan werden de ouders daarvan door de arts-assistent telefonisch op de hoogte gebracht. Ze waren er meestal niet bij aanwezig, hetgeen nu niet meer voorstelbaar is! De kindergeneeskunde had toen met betrekking tot de behandeling van ernstig zieke pasgeborenen nog geen macht, maar paternalisme prevaleerde en ouders werd niet betrokken bij belangrijke behandelbeslissingen.

Na het verschijnen van dit boekje zijn de ontwikkelingen in de geneeskunde verder gegaan en heeft Van den Berg gelijk gekregen. Ik zal me hier beperken tot de perinatale zorg, de zorg rondom de bevalling en voor de pasgeborene.

Vóór 1970 waren de mogelijkheden om ernstig zieke en premature pasgeborenen doeltreffend te behandelen nog beperkt en overlevingscijfers uit die periode zijn schaars. In de jaren veertig stierven de meesten van hen nog. In de eerste helft van de jaren vijftig leidde ongelimiteerde toepassing van zuurstof tot een afname van de sterfte maar een toename van het aantal blinde kinderen, als gevolg van schade aan het netvlies. In de tweede helft werd men daarom terughoudend met toedienen van zuurstof en dit leidde weer tot een toename van de sterfte als gevolg van zuurstoftekort. Men kende de grenzen dus niet en inadequate toepassing van nieuwe kennis leidde tot iatrogene, door de arts veroorzaakte, schade. Rond de jaren zestig werd navelcatheterisatie en infusie van glucose en bicarbonaat mogelijk. Van kunstmatige beademing en totale parenterale voeding was nog geen sprake. Tijdens mijn medische loopbaan voltrokken de ontwikkelingen zich echter in snel tempo.

Iets later maakte ik als coassistent de introductie van de kunstmatige beademing mee. Dat gebeurde aanvankelijk met eenvoudig apparaat, maar het werd mogelijk ademhalingsproblemen effectiever te bestrijden. In 1973 publiceerden Deen en Koppe in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* de resultaten van de eerste vijf jaar ervaring in Amsterdam. Van de 63 beademde kinderen overleefden er 19, een sterfte van maar liefst 70 procent. (3) Het behandelingsbeleid was toen eigenlijk nog heel eenvoudig. Immers, de beperkte mogelijkheden werden waar mogelijk toegepast met als enig doel het kind in leven te houden – en dat lukte wel, of niet. Door technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen, vooral in de Verenigde Staten, werd de perinatale zorg geavanceerder. Ann Stewart vatte in 1981 de literatuur over de uitkomsten van kinderen geboren tussen 1950 en 1977 met een geboortegewicht onder 1500 gram, dus vóór 32 weken, fraai samen. (4) U ziet in figuur 1 een weergave daarvan: een beperkte afname van de sterfte tot 35 procent en een toename van de overleving zonder ernstige handicaps tot ongeveer 50 procent.

In 1972 werd ik arts-assistent in Nijmegen bij prof. dr. E.D.A.M. Schretlen, aan wie ik met respect terugdenk. Hij gaf ons het voorbeeld van een goede dokter, voor wie het kind en de ouders absoluut centraal stonden. Hij accepteerde daarin geen door de



Figuur 1 : Sterfte en handicaps van kinderen < 1500 gram; 1950-1977
(uit: Stewart AL et al. Lancet 1981;I(8228):1038-1040)

organisatie opgelegde beperkingen, maar kende die zelf ook niet. Een besluit tot staken van een behandeling werd alleen bij uitzondering en dan nog met de grootste moeite genomen. In de jaren dat hij de kinderkliniek leidde stond de neonatologie in Nederland nog in de kinderschoenen en medisch-ethische dilemma's deden zich nog niet vaak voor. Hij zou er ook geen raad mee geweten hebben.

Mijn loopbaan viel samen met enorme ontwikkelingen in de zorg voor de ernstig zieke pasgeborene. Ik noem slechts de geavanceerdere kunstmatige beademing, beschikbaar komen van surfactant, de non-invasieve bewaking van vitale parameters, de veiliger parenterale en enterale toediening van voedingstoffen en medicamenten, de steeds gedetailleerdere beeldvorming van de hersenen, het hart- en vaatstelsel en andere organen, de meer verfijnde chirurgische mogelijkheden en de diverse medicamenten om in te grijpen in verstoringen van fysiologische processen. Dat alles stelde ons in staat betere zorg te verlenen, dus beter te worden. Maar wat is beter? En wat bepaalt de grenzen?

Naast medisch-technische ontwikkelingen hebben zich grote veranderingen voorgedaan in de verpleegkundige begeleiding van ouders en kind en in de organisatie van de perinatale zorg. In de jaren tachtig van de vorige eeuw kwam geleidelijk, met de technologische ontwikkelingen, het proces van regionalisatie op gang, waarbij neonatologische intensieve zorg werd geconcentreerd in een beperkt aantal neonatale intensive care units (NICU's). Uit een door ons in het kader van het POPS-project – waarbij POPS staat voor: Project On Preterm and Small-for-gestational age infants – gepubliceerd onderzoek bleek dat de overleving hoger was bij geboorte in een academisch centrum en aansluitende behandeling op de NICU. (5) We hebben er daarom toen sterk voor gepleit om bij dreigende vroeggeboorte de moeder over te plaatsen naar een centrum zodat de NICU-behandeling direct na de geboorte zonder vertraging door transport kon aanvangen. Het duurde enkele jaren voordat dit gemeengoed was geworden, maar het proces van regio-

nalisisatie, waarin de meest geavanceerde perinatale zorg geconcentreerd is in een beperkt aantal centra, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de verbetering van de zorg. We pasten met veel enthousiasme alle nieuwe verworvenheden toe en waren trots op de toenemende overleving. We werden dus beter, maar is dat goed genoeg?

ETHIEK

In de tweede helft van de jaren tachtig werd door de Amsterdamse collegae Versluys en De Leeuw aandacht gevraagd voor de grenzen aan de behandeling. Zij vroegen zich af of een ongelimiteerde toepassing van onze medische macht wel altijd in het belang was van extreem vroeg geboren kinderen en van kinderen die tijdens, en vaak als gevolg van, onze behandeling ernstige hersenschade hadden opgelopen. In de Verenigde Staten was het vooral William Silverman die aandacht vroeg voor dit dilemma tussen medische macht en ethische rechtvaardiging van de onbegrensde toepassing daarvan. (6) Hij schreef: 'The dramatic increase of technical power has made possible an unprecedented form of extremism' en 'there is, to put it mildly, a pervasive suspicion that overtreatment of seriously compromised neonates is now widespread in this country'.

Er ontstond in Nederland in die periode, zoals eerder na het boek van Van den Berg, veel discussie over deze materie. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde stelde een werkgroep in om de ethische problematiek in de neonatologie in kaart te brengen. Naast Versluys, De Leeuw, Jansen, Wierenga en Sauer mocht ook ik er deel van uitmaken, vanwege mijn katholieke achtergrond. Uiteindelijk verscheen, na veel discussies in de Vereniging, in 1992 ons rapport *Doen of laten?*, dat de grondslag werd voor het medisch-ethisch beleid in de neonatologie in Nederland. Veel Nederlandse kinderartsen waren van mening dat een terughoudend beleid bij extreme vroeggeboorte, dus onder 26 weken zwangerschap, ethisch gerechtvaardigd was gezien de geringe kans op overleven zonder handicaps. In 1999 werd door obstetrici en kinderartsen een protocol opgesteld waarin werd aanbevolen de zwangere bij dreigende vroeggeboorte vanaf 24 weken te verwijzen voor een zo zorgvuldig mogelijke besluitvorming. Neonatologen gingen in de praktijk echter bijna nooit tot behandeling over bij 24 weken en bij 25 weken alleen wanneer het kind bij de geboorte in zeer goede conditie was. Gynaecologen verwezen daarom slechts zelden vóór 25 weken. Er ontstond dus een vrij strak beleid, waarbij 26 weken feitelijk als de behandelgrens werd beschouwd en slechts incidenteel kinderen van 25 weken actief werden behandeld. Hiermee nam Nederland een uitzonderingspositie in, omdat in andere ontwikkelde landen, met name in de Verenigde Staten en in Duitsland, geen duidelijke grenzen werden gesteld aan de behandeling bij extreme vroeggeboorte.

In de medisch-ethische problematiek rond vroeggeboorte speelt de kans op een later leven zonder ernstige handicaps uiteraard een belangrijke rol. Het is duidelijk dat de zwangerschapsduur daarbij een belangrijke factor is. Hoe vroeger geboren, hoe meer risico's en dus hoe hoger de sterftেকans en hoe lager de kans op een normale latere ontwikkeling.

Ik zal mij hierna beperken tot de extreme vroeggeboorte, dat wil zeggen vóór 26 weken, omdat dit de groep is met de hoogste risico's en de meeste onzekerheden en al jaren onderwerp van nog niet afgeronde ethische discussies.

ROND DE GENS VAN LEVENSVATBAARHEID

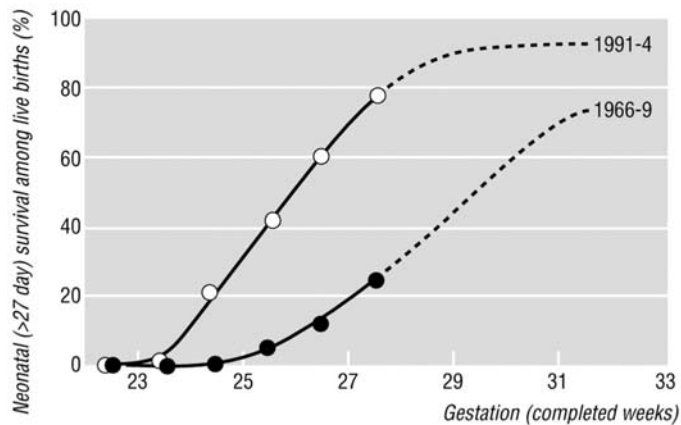
Is het geschetste Nederlandse beleid voor behandeling aan de grens van levensvatbaarheid het juiste? Wie bepaalt dat en waar ligt die grens eigenlijk? Volgens Van Dale is levensvatbaarheid 'de ontwikkelingstoestand van een pasgeboren kind, waardoor het in staat is buiten het moederlijf te blijven voortleven'. Wat mij betreft is deze omschrijving incompleet en moeten we de wijze van voortleven erin betrekken. De grens van levensvatbaarheid in engere zin, gedefinieerd als de zwangerschapsduur waarbij overleven mogelijk is, is niet geheel scherp, maar beweegt zich tussen de absolute ondergrens en de grens waarbij in de praktijk daadwerkelijkheid met de overleven rekening moet worden gehouden. Ruimer gedefinieerd, als de zwangerschapsduur waarbij de kans op overleven zonder ernstige handicaps redelijk is, ligt zij tussen ruimere grenzen, waarbij de zwangerschapsduur niet alleen de bepalende factor is. Ik kom hierop nog terug.

Ik zal u nu de resultaten van enkele follow-up studies na extreme vroeggeboorte presenteren.

STERFTE NA EXTREME VROEGGEBOORTE

In figuur 2 kunt u zien dat de overleving van prematuren snel toeneemt met de zwangerschapsduur. U ziet hier ook dat de overleving tussen de jaren zestig en de vroege jaren negentig enorm toenam, ook onder 26 weken. Betrouwbare gegevens over de overleving na extreme vroeggeboorte vóór de jaren negentig zijn echter schaars. In het Nederlandse landelijke POPS-onderzoek van alle in 1983 behandelde vroeggeborenen onder 32 weken, bevonden zich slechts 8 kinderen van ≤ 23 weken, en deze overleden. Van de 67 kinderen van 24 of 25 weken overleden er 58, dus 87 procent. (7) De overleving van na 1990 extreem te vroeg geboren kinderen varieert sterk tussen de verschillende studies in de verschillende landen, maar neemt snel toe met de zwangerschapsduur. In tabel 1 ziet u de uitkomsten uit een aantal studies uit diverse landen. De overleving varieerde van slechts enkele kinderen bij 22 en 23 weken tot 53 tot 88 procent bij 26 weken. De verschillen tussen de landen worden deels bepaald door verschillen in behandelingsbeleid. Ik kom daar nog op terug.

In een onderzoek naar de uitkomst na extreme vroeggeboorte in Engeland bleek dat de overleving tussen de twee opeenvolgende vijfjaarsperioden 1984-1989 en 1990-1994 met ongeveer 40 procent was toegenomen, ook vóór 26 weken. (8) De overleving van extreem te vroeg geboren kinderen nam in de eerste helft van de jaren negentig dus snel toe, dank zij de meer geavanceerde mogelijkheden voor kunstmatige beademing, het gebruik van surfactant en de toediening van corticosteroïden aan de moeder vóór de geboorte ter bevordering van de longrijping van het kind.

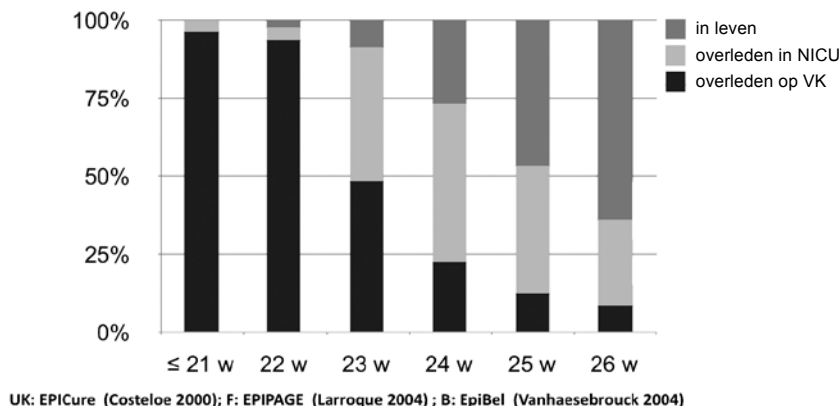


Figuur 2 : Overleving na vroeggeboorte 1966-1969 versus 1991-1994
(uit: Tin W et al. BMJ 1997;314:107-111)

Land	periode	22wk	23wk	24wk	25wk	26wk
Australië (Victorian..., 1997)	'91-'92	-	10	33	58	72
UK (Tin et al, 1997)	'91-94	0	2	17	35	53
Denemarken (Kamper et al, 2004)	'94-'95	0	0	16	50	63
UK/IRL (Wood et al, 2000)	'95	1	11	26	44	-
Nederland (den Ouden et al, 2000)	'95	0	2	3	29	54
Zweden (N) (Håkansson et al, 2000)	'95-'99	12	41	70	85	80
Zweden (Z) (Håkansson et al, 2000)	'95-'99	6	16	49	60	82
Frankrijk (Larroque et al, 2004)	'97	0	0	31	50	56
Australië (Doyle et al, 2004)	'97	7	41	41	73	88
Finland (Tommiska et al, 2007)	'99-'00	0	24	47	73	73
België (Vanhaesebrouck et al, 2004)	'99-'00	0	6	29	56	71
Noorwegen (Markestad et al, 2005)	'99-'00	0	26	55	77	84

Tabel 1: Overleving (%) van na 1990 levend geboren < 27 wk
(uit: Saigal S, Doyle W. Lancet 2008;371:261-269)

Sterftcijfers van extreem vroeg geboren en uit de daarop volgende periode, 1995-2000, in drie Europese landen ziet u in figuur 3. (9) Het betreft geïntegreerde cijfers uit Engeland (EpiCure), België (EpiBel) en Frankrijk (EpiPAGE). (10-12) U ziet de hoge sterfte, zowel op de verloskamer als de NICU, vóór 25 weken en de directe relatie tussen de overleving



Figuur 3 : Overleving na extreme vroeggeboorte 1995-2000 (UK, F, B)

(uit: Walther FJ. Early Hum Dev 2005;81:965-972)

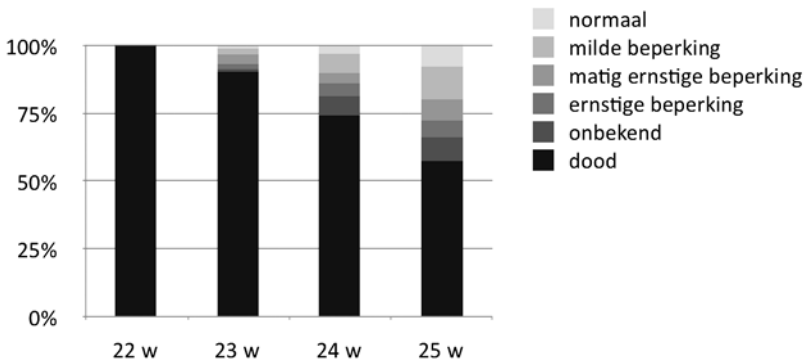
en de zwangerschapsduur. Bij 25 weken was ze bijna 50 procent, bij 24 weken circa 25 procent. Deze cijfers komen in grote lijn overeen met die uit de periode daarvóór en het is dus de vraag of met de huidige mogelijkheden de overleving na extreme vroeggeboorte niet haar grens bereikt heeft. Gezien deze mortaliteitgegevens stel ik vast dat de grens van levensvatbaarheid in engere zin ligt tussen 22 en 24 weken.

In Zweden bestaat een verschil in beleid tussen de noordelijke en de zuidelijke regio. In het Noorden is men pro-actief in de behandeling van extreme vroeggeboorte en in het zuiden is men onder 25 weken terughoudend. Gegevens van alle tussen 1985 en 1999 vóór 27 weken geboren kinderen werden geanalyseerd. (13) In het zuiden was de overlevingskans van kinderen geboren na 22 tot 25 weken niet toegenomen, terwijl die in het noorden in die periode met een factor 2,5 was toegenomen. Dit toont dus duidelijk aan hoe het behandelingsbeleid aan de grens van levensvatbaarheid van invloed is op de sterfte.

LATERE BEPERKINGEN NA EXTREME VROEGGEBORTE

Naast de sterfte is natuurlijk de latere ontwikkeling na extreme vroeggeboorte van cruciaal belang. Literatuurgegevens over handicaps en andere beperkingen in deze groep zijn vooral na 1990 beschikbaar gekomen.

Bij vergelijking tussen de perioden 1984-1989 en 1990-1994 in het al genoemde Engelse onderzoek bleek de sterfte na extreme vroeggeboorte te zijn gedaald, maar helaas ten koste van de latere ontwikkeling. Het percentage beperkingen bij de overlevenden, van mild (bijziendheid, spraakachterstand, gehoorsverlies, hyperactiviteit, onhandigheid) tot ernstig (spasticiteit, doofheid, blindheid, mentale retardatie, multiple beperkingen) nam toe van 38 procent tot 68 procent. (8)



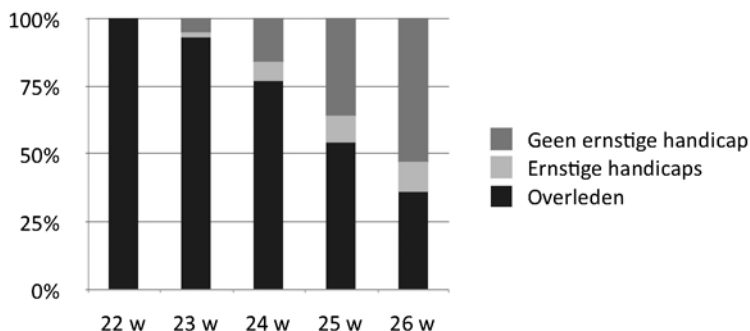
Figuur 4 : Uitkomst (%) na levendgeboorte bij 22-25 weken (EPICure)

(uit: Marlow N et al. N Engl J Med 2005;352:9-19)

In Engeland en Ierland is een belangwekkend onderzoek gedaan naar de uitkomsten van vroeggeboorte vóór 26 weken in 1995 (de EPICure studie). (14;15) Uitgedrukt als percentage van de levendgeborenen had 4 procent, 9 procent en 20 procent van de respectievelijk na 22 of 23, 24 en 25 weken geboren kinderen geen of een milde beperking op de leeftijd van 6 jaar. De verstandelijke ontwikkeling was gemiddeld 24 IQ-punten lager dan in de controlegroep. Een duidelijke verstandelijke beperking ($IQ < 2SD$; $IQ < 70$) was aanwezig bij 41 procent van de kinderen. Motorische handicaps bestonden bij 13 procent, terwijl 6 procent slechthorend of doof was en 7 procent een visuele handicap had. Overall functioneerde 20 procent normaal; 34 procent had milde, 24 procent matig ernstige en 22 procent ernstige beperkingen. De meisjes scoorden consequent beter dan de jongens. (14) De overall uitkomstcijfers van het EPICure onderzoek worden in figuur 4 nog eens weergegeven.

Levene deed zorgvuldig literatuuronderzoek naar de overleving en de latere ontwikkeling van in de jaren negentig na 21 tot 27 weken zwangerschap geboren kinderen. (16) Hij selecteerde vijf studies die aan zeer strenge kwaliteitscriteria voldeden. (17-21) Het overlevingspercentage nam natuurlijk toe met de zwangerschapsduur en bedroeg na 23 weken 7 procent, na 24 weken 28 procent, na 25 weken 45 procent en na 26 weken 64 procent. Na 26 weken zwangerschap overleefde meer dan 50 procent zonder ernstige handicaps, terwijl dat na 24 weken zwangerschap minder dan 25 procent was. De percentages sterfte, ernstige handicaps en overleving zonder ernstige handicaps naar zwangerschapsduur ziet u in figuur 5 weergegeven.

Van de prematuren onder 32 weken, circa 2000 per jaar in Nederland, zijn inmiddels uitkomstgegevens bekend tot in de puberteit, onder andere uit het POPS-onderzoek.



Figuur 5 : Uitkomst (%) na vroeggeboorte ná 1990 (data uit vijf studies)
(uit: Levene M. Acta Paediatr 2004;93:149-152)

(22;23) Spasticiteit als de meest typische motorische handicap onder vroeggeborenen blijkt in de meeste studies niet af te nemen. Cognitieve defecten met leer- en gedragsproblemen komen veel voor. Schoolproblemen komen dan ook aanzienlijk vaker voor dan bij voldragen kinderen, ook bij normale intelligentie en afwezigheid van auditieve of visuele handicaps en bij jongens vaker dan bij meisjes. Gedragsproblemen waaronder ADHD komen 3 tot 4 keer vaker voor. Sociale problemen met verlegenheid, aanpassingsproblemen en angstig gedrag eveneens. Risicozoekend en delinquent gedrag komt echter minder voor. Als volwassene passen velen zich opvallend goed aan en het gaat beter dan gedacht tijdens de adolescentie, maar ze hebben later meer mentale en emotionele problemen en beperkingen in het dagelijks leven. De kwaliteit van leven wordt door ex-prematuuren met beperkingen zelf in het algemeen als beter gekenschetst dan door hun ouders. De negatieve effecten en de stress voor ouders en het gezin zijn vooral de eerste jaren hoog. In de loop van de tijd ontstaat dikwijls een evenwicht, waarbij de sociaal-economische situatie van het gezin een rol speelt.

Over de groep extreem vroeg geboren zijn pas de laatste jaren gegevens beschikbaar gekomen, zoals ik die heb laten zien. Over de uitkomsten op volwassen leeftijd van deze specifieke groep zijn we nog onvoldoende geïnformeerd. De resultaten van de verschillende studies lopen nogal uiteen en ze zijn onderling niet altijd goed vergelijkbaar. Daarvoor is een aantal methodologische oorzaken. De populatie kinderen die in het onderzoek is opgenomen is niet altijd dezelfde. Het maakt uit of het alle levendgeborenen betreft of alleen die kinderen die werden opgenomen op een NICU. Als het een regionale of landelijke onderzoekspopulatie betreft, is de sterfte hoger dan onder kinderen die in één gespecialiseerd ziekenhuis werden behandeld. Met zo een selectiebias moet dus rekening worden gehouden. Er zijn ook verschillen in de weergave van de percentages (van alleen de opgenomen kinderen, van de levendgeborenen of van alle geboorten).

Definities van beperkingen en handicaps en de ernst daarvan variëren. Andere oorzaken waarmee rekening moet worden gehouden zijn eventuele verschillen in socio-demografische kenmerken en de gezondheid van de moeders. Dat ook het medisch-ethisch beleid invloed heeft op de overleving is duidelijk, zoals ik al heb laten zien en waarop ik nog terug zal komen.

Het beleid rond de behandeling van extreem te vroeg geboren dient natuurlijk gebaseerd te zijn op de best mogelijke wetenschappelijke informatie uit follow-up onderzoek, met vermindering van selectiebias. Daarom baseren wij ons lopend onderzoek naar de uitkomsten op de leeftijd van vijf jaar van vroeggeboorte in de periode 1994-2002 op alle geboorten vanaf 22 weken.

Bezien we de cijfers over de prognose na extreme vroeggeboorte, dan is het *overall* beeld dat onder 26 weken de uitkomst sterk afhankelijk is van de zwangerschapsduur, maar dat die rond 25 weken toch niet altijd slecht hoeft te zijn. Daarbij is van groot belang dat niet alleen de zwangerschapsduur en de conditie bij de geboorte bepalend zijn. In een recent gepubliceerd groot Amerikaans onderzoek werd met behulp van zeer geavanceerde statistische methoden onderzocht welke factoren naast de zwangerschapsduur een rol speelden bij de prognose. (24) Het bleek dat het geslacht, het wel of niet behandeld zijn geweest van de moeder met corticosteroïden en het wel of niet meerling zijn medebepalend waren. Dit was wel al bekend maar uit dit onderzoek komt goed naar voren in elke mate. Bij geboorte na een zwangerschapsduur van 25 weken is de kans om te overlijden of met een handicap te overleven 70 procent van die na 24 weken, dus 30 procent gunstiger. Per 100 gram hoger geboortegewicht daalt het risico met ongeveer de helft. Meisjes hebben circa 50 procent minder kans om te overlijden of met een handicap te overleven dan jongens. De kans op overleven zonder handicap van eenlingen is 30 procent hoger dan die van meerlingen en met bevordering van de longrijping door toediening van corticosteroïden aan de moeder vóór de bevalling wordt het risico of sterfte of handicap met bijna 50 procent teruggebracht. Het effect van het vrouwelijk geslacht is bijna 1,5 maal zo groot als het gunstige effect van 25 weken in plaats van 24 weken zwangerschap. Uit deze gegevens concludeer ik dat de grens van levensvatbaarheid in ruimere zin zich beweegt tussen 24 en 26 weken. In dit grijze gebied van extreme vroeggeboorte moet de perinatale zorg manoeuvreren tussen grenzen van wat kan en mag.

BELEID ROND DE GRENSEN VAN LEVENSVATBAARHEID

In Nederland waren we, zoals vermeld, terughoudend om kinderen onder 26 weken actief te behandelen omdat de vooruitzichten te slecht werden geacht. Uit meer recente buitenlandse cijfers hebben we echter gezien dat de overlevingskansen zijn toegenomen en dat na geboorte bij 25 weken globaal gesproken de kans op overleven zonder duidelijke beperkingen 30-40 procent bedraagt. Dat geeft ons de verplichting telkens opnieuw weer een zorgvuldige afweging te maken. Omdat het belang van het kind van vele fac-

toren afhangt en de prognose niet met absolute zekerheid kan worden vastgesteld, moeten de ouders objectief geïnformeerd worden en is zorgvuldig overleg met hen noodzakelijk. Gynaecoloog en kinderarts moeten samen met de ouders beslissen hoe actief ze zullen behandelen. Over dit besluitvormingsproces vóór de geboorte is weinig onderzoek verricht. De aanstaande ouders zijn nog volop bezig met de zwangerschap, verdriet en schuldgevoel en kunnen zich nog geen goed beeld vormen van hun kind en eigen verwachtingen. De arts wil zo objectief mogelijke informatie geven over overlevingskansen, complicaties en toekomst. Voor de ouders zijn beslissingen meer acceptabel wanneer ze zich gesteund voelen bij de besluitvorming. De arts moet zich dus niet beperken tot informatie maar ook op empathische wijze ondersteuning bieden, ook omdat dat gunstig is voor een goede verwerking van de gebeurtenissen. (25) Consensus verkrijgen is soms niet eenvoudig wanneer de opvattingen uiteenlopen. De meeste mensen zijn niet van mening dat het leven absoluut heilig is, en onder alle omstandigheden moet worden behouden, maar de vraag is tussen welke grenzen van onzekerheid over de toekomstige kwaliteit van leven men moreel gezien bereid is te opereren. Kernbeginsselen in deze ethische afwegingen zijn autonomie van ouders en arts, goeddoen, niet schaden, rechtvaardigheid, belang van het kind en proportionaliteit van de behandeling.

Mijn opvatting is dat er rond 25 weken zwangerschapsduur niet een strikte behandelgrens moet worden gehanteerd, maar dat dan een individueel oordeel nodig is, waarbij er wel heel goede argumenten moeten zijn om vóór 25 weken een actief beleid te voeren. (26) Behandeling aan de biologische ondergrens van 22 tot 24 weken beschouw ik als experimenteel en niet ethisch. Met deze opvatting bevind ik mij in goed gezelschap van de gerenommeerde collegae Levene uit Engeland en Greisen uit Denemarken. (16;27) In Nederland hebben we inmiddels met de obstetrici en de neonatologen de aanbevelingen aangepast, waarbij aangedrongen wordt op verwijzing vanaf 24 weken en een actiever beleid rond 25 weken. Daarbij moeten we ons bewust blijven van de risico's op een slechte uitkomst en bereid zijn de behandeling niet voort te zetten bij ongunstig beloop. Ook een kort en moeilijk leven van een extreem te vroeg geboren kind kan zinvol zijn wanneer de ouders van hun kind hebben gehouden en de keuze uit de diverse behandelopties samen met de artsen zorgvuldig werd gemaakt. (27)

De medisch-ethische besluitvorming in het grijze gebied is complex en vraagt veel van artsen en ouders omdat het leven een groot, door God gegeven, goed is maar agressieve behandeling in die fase niet per definitie verantwoord. Artsen moeten zich bewust zijn van hun medische macht om kinderen die zelf nog geen stem hebben een zware belasting voor het leven op te leggen. Het kan een worsteling zijn, maar er is geen alternatief. We moeten leren leven met onzekerheden en twijfel en accepteren dat we ons ook kunnen vergissen en zelfs fouten kunnen maken. We kunnen ook hier alleen beter worden door tegen grenzen aan te lopen en daarvan te leren.

**1981: NICU Maastricht
met vader**



**2007: Radboud Universiteit
master medische biologie**



Figuur 6 : Eva Kolleé: geb. 1981; 29 weken; 1270 gram

BETER WORDEN VAN DE NEONATOLOGIE

Ondanks de problematiek rond de grens van levensvatbaarheid is de neonatologie een prachtig vakgebied dat veel voldoening geeft en voor de meeste patiënten goede vooruitzichten. Dat illustreert mijn achternicht Eva in figuur 6.

Ik heb u laten zien hoe veel beter de neonatologie in de achter ons liggende decennia is geworden, maar het moet nog beter. In de komende decennia zal verdere verbetering van de resultaten echter aanzienlijk trager gaan. Beter worden in de neonatologie kan alleen indien het wetenschappelijk onderzoek naar mogelijkheden tot verfijning van de prognosestelling en onderzoek naar de pathofysiologie van hersenschade succesvol is. Ontrafelen van de complexe mechanismen hiervan is van groot belang om ook subtiele schade te beperken. Hoewel op dit gebied al vorderingen zijn gemaakt, is veel meer kennis noodzakelijk om te kunnen komen tot preventieve maatregelen. Dit zeer basale onderzoek is echter moeilijk. Ook goed opgezet follow-up onderzoek blijft zeer noodzakelijk.

NEDERLANDSE PERINATALE ZORG IN EUROPEES PERSPECTIEF

De organisatie van de perinatale zorg loopt internationaal gezien uiteen en is deels historisch bepaald. Zo is de thuisbevalling onder leiding van goed opgeleide verloskundigen in Nederland uniek. Bij een geavanceerde perinatale geneeskunde wordt de kwaliteit niet alleen door de deskundigheid van de individuele zorgverleners bepaald, maar ook door de wijze waarop ze is georganiseerd en dat wordt steeds meer een kritische factor.

Als maat voor de kwaliteit van de perinatale zorg wordt dikwijls de perinatale sterfte gebruikt. In 1960 stond Nederland nog op de tweede plaats in Europa met een lage perinatale sterfte, maar dit daalde tot 1996 tot de tiende plaats. (28) Ook uit het

EuroNatal onderzoek uit 1994 bleek Nederland een ongunstige positie te hebben. (29) In 2003 werden de resultaten van het PERISTAT-project gepubliceerd. Daarin werden de verloskundige resultaten in 1999 van vijftien EU-landen vergeleken. De neonatale sterfte (sterfte in de eerste levensmaand) bedroeg in Nederland 4/1000 en was daarmee bijna het hoogst. Dit deed veel stof opwaaien. Er kunnen, vooral bij zeer korte zwangerschapsduur, onvolledigheden in de registratie zijn geweest. Als mogelijke oorzaken noemden Buitendijk en Nijhuis verder een ongezonde leefstijl van veel moeders (roken, obesitas), de hoge moederlijke leeftijd, meer meerlingzwangerschappen, veel zwangere allochtonen, een beperkte antenatale screening en het terughoudend interventiebeleid bij extreme vroeggeboorte in vergelijking met andere Europese landen. (30) Het staat vast dat Nederland tussen 1960 en 1999 haar positie als een van de Europese landen met de laagste perinatale sterfte heeft prijsgegeven.

Recent werd de discussie hierover vervolgd en de gynaecologen Visser en Steegers vroegen zich openlijk af of het Nederlandse unieke systeem van verloskundige zorg nog wel voldoet. Er is teveel discontinuïteit in de zorg en tijdens het proces van ontsluiting en aanloop naar de bevalling is, ook in het ziekenhuis, niet steeds een deskundige aanwezig. De perinatale sterfte blijkt hoger in het weekend en in de nacht en zij brengen dit in verband met het feit dat gynaecologen en andere specialisten uit de verloskundige keten niet permanent in het ziekenhuis aanwezig zijn. Zij bepleiten verbetering van de verloskundige zorgketen en concentratie van de specialistische verloskundige zorg in minder dan de huidige honderd ziekenhuizen met de eerstelijns verloskundige zorg door verloskundigen in centra nabij die ziekenhuizen. (31) Dit riep nogal wat reacties op, waarbij gynaecologen en verloskundigen ook met de vinger naar elkaar wezen. Naar mijn oordeel is daarvoor geen reden. Het is niet aangetoond dat de eerstelijns verloskunde in Nederland onder de maat functioneert. We kunnen slechts vaststellen dat verbeteringen in de perinatale zorg mogelijk zijn en dat alle betrokken partijen daaraan hun bijdrage moeten leveren. Het besluit van Minister Klink om een stuurgroep Modernisering verloskunde in te stellen om nader onderzoek te doen naar de risicofactoren rond de perinatale zorg juich ik dan ook zeer toe.

Voor de bevallingen met verhoogd risico werd in Nederland al vijftien jaar geleden overgegaan tot concentratie van geboorten onder 32 weken in slechts tien centra, zoals ik al heb geschetst. Hiermee liepen we in Nederland voorop en onze Europese collegae stelden ons land dikwijls ten voorbeeld voor de organisatie van de zorg voor de risico-zwangerschap. Dat ook daar inmiddels weinig aanleiding meer toe is, wil ik illustreren met bevindingen van het recente MOSAIC-onderzoek.

HET MOSAIC-PROJECT

Het MOSAIC (Models of OrganiSing Acces to Intensive Care for very preterm babies in Europe)-project is een Europees project waarvan ik bij de opzet betrokken was en waarvan ik de laatste zeven jaar met plezier meewerk. Het heeft als doel om de verschillen in

2003	24-31 wk	geboorte (‰)	sterfte* (%)
België	549	9,1	15,6
Denemarken	323	9,5	11,1
Frankrijk	860	10,2	15,6
Duitsland	598	11,5	7,3
Italië	437	8,4	17,6
Nederland	364	7,6	21,4
Polen	376	8,8	21,5
Portugal	271	7,7	16,6
Engeland (Noord)	394	13,1	12,2
Engeland (Trent)	736	13,0	9,2

* Gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht

Tabel 2: Levendgeboorte 24-31 wk en sterftepercentage

(uit: Zeitlin J et al. Pediatrics 2008;121:e963-e944)

	Vroeggeboorte (‰)	Neonatale sterfte (‰)		Rangorde
		Officieel	Gecorrigeerd	
België	9,7	2,9	3,1	4
Denemarken	9,8	3,5	3,6	7
Frankrijk	10,8	3,0	3,0	3
Duitsland	11,9	1,7	1,6	1
Italië	8,8	2,9	3,2	5
Nederland	8,3	3,6	4,1	9
Polen	10,2	5,1	5,2	10
Portugal	8,2	2,8	3,2	5
Engeland (N)	13,6	4,1	3,7	8
Engeland (T)	13,7	3,1	2,7	2
totaal	10,5	3,2	3,2	

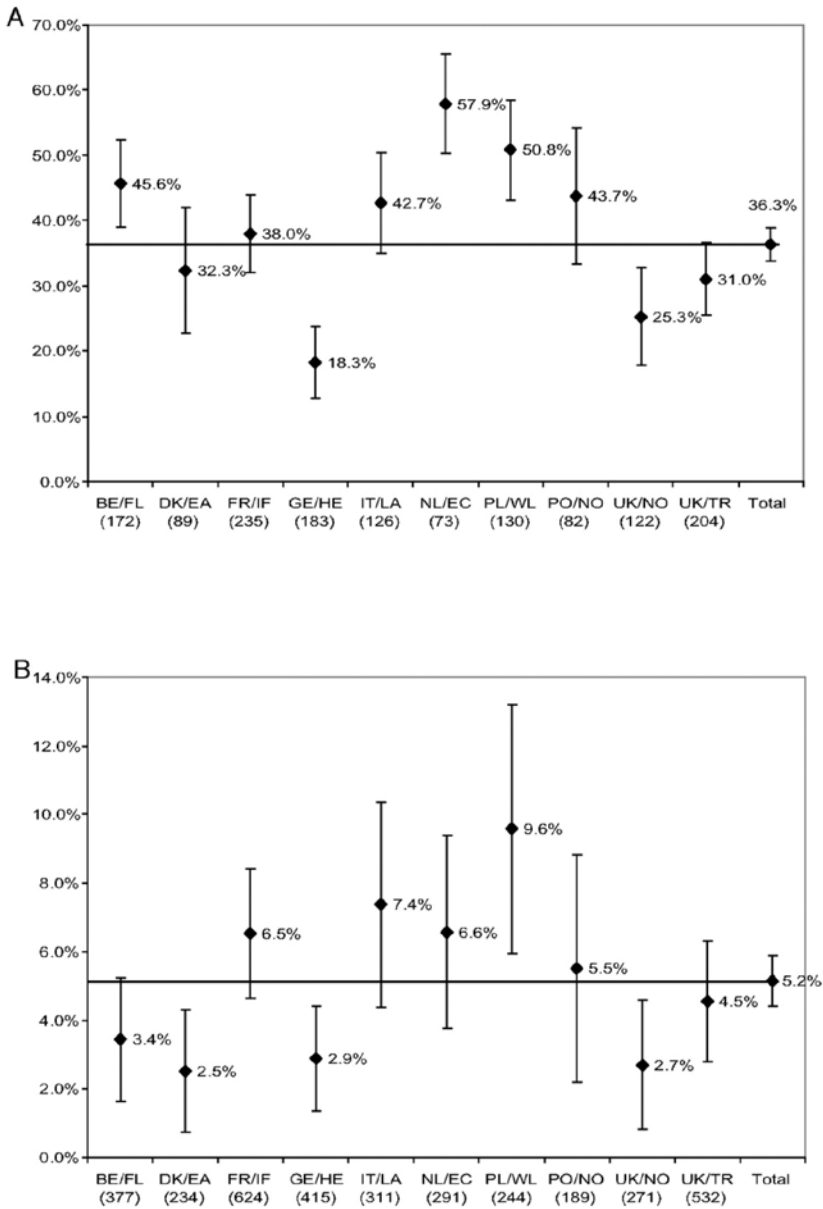
Tabel 3: Invloed van vroeggeboorte (22-32 wk) op de neonatale sterfte

(uit: Field D et al. Lancet 2008; submitted)

organisatie, behandeling en uitkomst bij geboorten na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken in Europa te onderzoeken. Dat gebeurt door de behandeling van vroeggeboorten te analyseren en de impact daarvan op de uitkomst van die zwangerschappen en voor de perinatale zorg te beschrijven. (32) De deelnemende landen zijn: België, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Nederland, Polen, Portugal en Engeland. In elk van deze landen werd een regio geselecteerd waarin circa 50.000 geboorten plaatsvinden. In Engeland participeerden twee regio's. De Nederlandse regio bestond uit de verzorgingsgebieden rond de perinatologische centra in Nijmegen en Utrecht. Het MOSAIC-project bestond uit twee delen. In het eerste werd door middel van een uitvoerige vragenlijst aan alle 320 ziekenhuizen in de betrokken regio's informatie verzameld. In het tweede werd prospectief van alle geboorten tussen 22 en 32 weken in 2003 een groot aantal uniform gedefinieerde data verzameld. Ik zal nu enkele voor de kwaliteit van de perinatale zorg mogelijk relevante uitkomsten van het MOSAIC-project bespreken.

Het is aangetoond dat kinderen die meer dan twee maanden te vroeg werden geboren een betere prognose hebben wanneer ze worden geboren in gespecialiseerde perinatologische centra met een NICU. Het percentage van hen dat in dergelijke centra geboren wordt, kan worden gebruikt als een kwaliteitsindicator voor vergelijking van de perinatale zorg tussen landen. Uit het MOSAIC-project bleek dat 65 van de 320 afdelingen als zodanig aangeduid worden. (33) Er zijn wel grote verschillen in wat men in de verschillende landen definieert als gespecialiseerd centrum. Het bleek dat het percentage kinderen onder 32 weken dat in gespecialiseerde centra wordt behandeld in Nederland, België en Frankrijk hoog is. De concentratie van zorg in Nederland is dus behoorlijk, hoewel niet alle kinderen onder 32 weken in NICU's worden behandeld. Er bleken, behalve in de omvang, grote verschillen te bestaan in de wijze van organisatie en aanwezige diagnostische en therapeutische faciliteiten. Wat sterk opviel was het feit dat in geen enkel ziekenhuis in de Nederlandse regio, ook niet in de NICU's in Utrecht en Nijmegen, in de nacht een gekwalificeerd kinderarts en gynaecoloog structureel in het ziekenhuis aanwezig is. Dat was verder alleen in Noord-Engeland ook het geval. In dit opzicht vormt Nederland dus inderdaad een uitzondering.

Het promillage vroeggeboorte tussen 24 en 31 weken in de diverse regio's varieerde van 0,76 promille in Nederland tot 1,3 promille in Engeland. Het sterftecijfer, gecorrigeerd voor geslacht en zwangerschapsduur, was gemiddeld voor alle landen 14,2 procent maar varieerde van 7,3 procent in Duitsland tot 21,4 procent in Nederland en 21,5 in Polen. (34) Nederland heeft dus een laag percentage vroeggeboorte maar een significant hogere sterfte in deze categorie dan gemiddeld in Europa (zie tabel 2). Omdat het behandelingsbeleid bij extreme vroeggeboorte sterk verschilt tussen de diverse landen, hebben we de analyse nog apart gedaan voor kinderen van 24 tot 27 en 28 tot 31 weken. Nederland heeft de hoogste sterfte in de groep van 24 tot 27 weken en dit is verklaarbaar door het Nederlandse beleid onder 26 weken. Maar, ook in de groep van 28 tot 31 weken, waarin een actief behandelingsbeleid de norm is, scoort Nederland boven het gemiddelde en



Figuur 7: Sterfte naar zwangerschapsduur. A: 24-27 weken, B: 28-31 weken

slechter dan België, Denemarken, Duitsland en Noord-Engeland (figuur 7). In het onderzoek werd ook gekeken naar de morbiditeit in de neonatale periode. Nederland scoort daarbij beter dan de andere landen. Neurologische complicaties en longschade kwamen minder voor. De aanzienlijk hogere sterfte gaat dus wel gepaard met minder complicaties, zoals te verwachten.

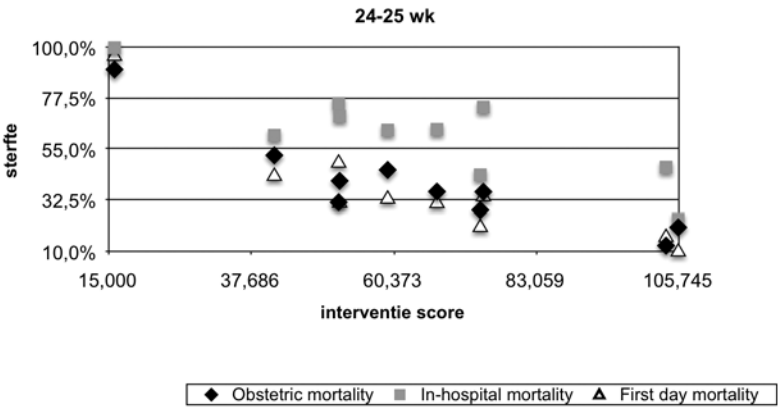
Het percentage vroeggeboorte varieert dus tussen landen. Omdat de met vroeggeboorte samenhangende sterfte relatief hoog is, kunnen de algemene sterftcijfers hierdoor beïnvloed worden. Dat hebben we in het MOSAIC-project geanalyseerd door te berekenen hoe hoog de neonatale sterfte zou zijn geweest wanneer in elke regio het percentage vroeggeboorte zou overeenkomen met het gemiddelde van alle regio's. De verschillen met de werkelijke sterfte werden daarna gebruikt om de officiële neonatale sterftcijfers voor de verschillende landen te corrigeren. (35) Nederland staat dan met een gecorrigeerde neonatale sterfte van 4,1 promille op de negende plaats (tabel 3).

Een ander onderzoek binnen het MOSAIC-project was gericht op de vraag hoe actief gynaecologen in Europa zich opstellen bij dreigende vroeggeboorte rond de grens van levensvatbaarheid. (36) We hebben dat onderzocht aan de hand van drie belangrijke obstetrische interventies. De eerste was het vóór de geboorte toedienen van corticosteroiden aan de moeder om de longrijping van het kind te stimuleren. De tweede was overplaatsing van de moeder naar een perinatologisch centrum. De derde was het doen van een keizersnede bij (dreigend) slechte conditie van het nog ongebooren kind. Kinderen geboren bij 28 tot 29 weken werden beschouwd als de referentiegroep, omdat actief ingrijpen bij deze zwangerschapsduur in alle Europese landen de standaard is. We hebben gekeken in welke mate de drie genoemde interventies werden toegepast bij geboorten bij 22 tot 23, 24 tot 25 en 26 tot 27 weken in vergelijking met die bij 28 tot 29 weken. Het bleek dat er grote verschillen waren, waarbij Nederland er vooral bij 24/25 weken uitspringt met minder interventies (tabel 4). Vervolgens hebben we een overall score voor de drie interventies samen berekend, uitgedrukt als een ratio ten opzichte van 28 tot 29 weken, en de relatie met de sterfte berekend. In figuur 8 is dit geïllustreerd voor 24 tot 25 weken. De score varieert tussen de landen en er is een significante relatie met de sterfte, maar u ziet Nederland eenzaam in de linker bovenhoek met een zeer lage interventiescore en een zeer hoge sterfte. In Duitsland, Denemarken, Italië en Engeland waren de gynaecologen bij deze zwangerschapsduur zeer actief. De verschillen in medisch-ethisch beleid vóór 26 weken spelen dus een duidelijke rol in de sterfte, zoals al eerder vermeld. Of ook de latere ontwikkeling van de overlevende kinderen hierdoor beïnvloed wordt, is nog niet goed bekend. Daarover zijn nog onvoldoende gegevens, maar samen met de afdeling Verloskunde doen wij momenteel een groot follow-up onderzoek om onder andere daarop een antwoord te kunnen geven.

Nadat het PERISTAT-onderzoek had laten zien dat de perinatale sterfte in ons land relatief hoog is en de kwaliteit van de perinatale zorg ter discussie staat, blijkt nu dus uit het MOSAIC-onderzoek dat Nederland ook voor wat betreft de uitkomsten van vroeg-

	Antenataal corticosteroiden	Verwijzing naar centrum	Sectio Caesarea
België	53%	23%	5%
Denemarken	100%	13%	50%
Frankrijk	44%	25%	6%
Duitsland	-	33%	65%
Italië	49%	14%	24%
Nederland	10%	17%	0%
Polen	40%	12%	13%
Portugal	43%	24%	19%
Engeland (N)	47%	20%	7%
Engeland (T)	75%	37%	12%

Tabel 4: Obstetrische interventies (%) bij 24-25 weken
(uit: Kolleé LAA et al. BJOG 2008; submitted)



Figuur 8: Obstetrische interventiescore en mortaliteit bij 24-25 wk
(uit: Kolleé LAA et al. BJOG 2008; submitted)

geboorte in Europees verband niet heel goed scoort, ondanks de sterke concentratie van de zorg. Het sterk restrictieve beleid bij extreem vroege geboorte vormt hiervoor slechts een gedeeltelijke verklaring. Er moeten andere, beïnvloedbare, factoren zijn die daarin een rol spelen.

Vroeggeboorte draagt in niet onbelangrijke mate bij aan de perinatale sterfte en er is dus alle reden voor de minister om een grondige analyse van de oorzaken van onze verslechterende positie in Europa te laten verrichten en op grond daarvan desnoods ingrijpende maatregelen te nemen. We moeten beter worden en daarbij het doorbreken van traditionele grenzen zo nodig niet schuwen. Een ontwikkeling die in dit verband ook van groot belang is de invoering van de 'perinatal audit', een landelijk uniform systeem van evaluatie van elk geval van perinatale sterfte met het oog op de bewaking van de kwaliteit van de perinatale zorg. Dit wordt op dit moment onder leiding van collega Merkus voorbereid en er mag een goede impuls voor kwaliteitsverbetering van worden verwacht. (37)

ONDERWIJS EN OPLEIDING

Graag besteed ik nu enkele woorden aan onderwijs en opleiding. Toen ik geneeskunde begon te studeren in Rotterdam, was dat aan een nieuwe medische faculteit met een toen vernieuwend curriculum. We hadden een vol dagprogramma met colleges en practica. Studeren deden we in de avonduren en de weekenden. Dat gebeurde niet in groepsverband; alleen de laatste voorbereidingen voor tentamens werd vaak wel in kleine groepjes gedaan. Dat had voor niet bijzonder begaafde studenten als ik het voordeel dat je moeilijke stof nog eens uitgelegd kreeg door je jaargenoot die het al wel had begrepen.

Het huidige curriculum geneeskunde berust op nieuwe opvattingen over leren, verwerven en aanvullen van kennis. Een belangrijk kenmerk is de eigen verantwoordelijkheid met zelfwerkzaamheid en het werken in groepjes. Het doel is natuurlijk om nog betere artsen op te leiden en ik denk dat de randvoorwaarden daarvoor zeker aanwezig zijn. Met plezier heb ik mijn bijdrage aan het onderwijs gegeven. Het Nijmeegse curriculum is van hoog niveau, maar we hebben ook hier met grenzen te maken. Als lid van de examencommissie heb ik met mijn collega's kunnen vaststellen dat een, weliswaar beperkt, aantal studenten uiteindelijk de eindstreep haalt terwijl ze niet voldoen aan de professionele eisen die elke patiënt mag stellen aan zijn of haar arts. Het examenreglement is al aangescherpt, maar ik zou ook een scherpere selectie in de eerste fase van de studie willen bepleiten. Dat de Nijmeegse Universiteit niet de mogelijkheid biedt voor een bindend studieadvies past niet in ons streven naar beter worden.

We hebben natuurlijk ook excellente studenten, en die moeten we koesteren. Binnen de kindergeneeskunde hebben we inmiddels een extra traject voor excellente studenten opgezet, waarvoor elk jaar een klein aantal tweedejaarsstudenten wordt geselecteerd. Zij worden dan naast en gedurende hun reguliere studie betrokken bij onderzoek en patiëntenzorg binnen een van de deelgebieden in de kindergeneeskunde onder begeleiding van een persoonlijke coach. Dit geeft verdieping aan hun studie en wij hopen op die wijze natuurlijk ook toekomstige parels voor de kindergeneeskunde te kunnen kweken. Ik wens dr. Eva Morava, die dit project verder zal coördineren, daarmee veel succes.

Dat er in Nederland acht UMC's zijn berust op de in het verleden steeds verder toegenomen behoefte aan artsen. Alle acht leveren ze topreferente zorg en moeten ze de zeilen bijzetten om de toegenomen instroom van studenten aan te kunnen. Ook daaraan is een grens. Immers, een inhoudelijk goede opleiding vraagt voldoende goede docenten en voor de opleiding geschikte patiënten. Wanneer de instroom van het aantal medische studenten verder zal toenemen, is uitbreiding van het aantal UMC's met topreferente taken daarbij echter naar mijn oordeel geen optie. Het is dan beter om enkele bestaande algemene opleidingsziekenhuizen een grotere rol te geven in de artsopleiding. Voor veel vakgebieden, waaronder sommige deelgebieden van de kindergeneeskunde, is het aantal van acht academische klinieken voor topreferente zorg en hoogwaardig onderzoek feitelijk reeds te groot. In de gezondheidszorg is, terecht, grote aandacht voor de kwaliteit. Het UMC St Radboud, maar dat niet alleen, moet beter worden. Een grens daaraan is de beschikbaarheid van voldoende uitstekende en veelzijdige professionals die in combinatie als arts, docent en wetenschapper hun bijdrage leveren. Die zijn relatief schaars en de organisatie moet dus faciliterend zijn zodat zij met grote betrokkenheid en loyaliteit hun capaciteiten blijvend in dienst van die organisatie willen stellen. Dat dit hoge eisen stelt aan het beter worden van die organisatie zelf is duidelijk.

In de specialistenopleidingen is momenteel een moderniseringsproces gaande, waarin de eigen verantwoordelijkheid van de arts-assistent en de flexibiliteit in het opleidingstraject centraal staan. Meer feedback op het functioneren moet bijdragen aan reflectie op de eigen ontwikkeling. In dit proces van beter worden is de kindergeneeskunde samen met de gynaecologie een voorloper en ik ben blij hierin als opleider nog betrokken te zijn geweest. Helaas sluit de nieuwe financieringsstructuur van arts-assistenten er in het geheel niet bij aan. Beter worden kent ook hier dus grenzen. Ik vind het jammer dat mijn uitstekende opvolger als opleider kindergeneeskunde, dr. Jos Draaisma, nu geconfronteerd wordt met die grenzen en het verleggen ervan moet bevechten. Zijn kwaliteiten, waaronder zijn doorzettingsvermogen, komen hem daarbij zeker van pas.

BETER WORDEN IN HET RADBOUD

Binnen het UMC vinden momenteel grote veranderingen in de organisatie plaats, met maar één doel: 'Beter worden in het Radboud'. Een betere organisatie vormt een essentiële voorwaarde voor het hogere doel: dat de aan ons toevertrouwde patiënten nog beter worden. De behandeling van patiënten vindt dikwijls in complexe multidisciplinaire samenwerkingsverbanden plaats, tegenwoordig 'zorgketens' genoemd. Verantwoordelijkheid en verantwoording zijn twee verschillende begrippen. Verantwoording gaat over vastleggen wat iemand doet, verantwoordelijkheid over het resultaat daarvan. Met de verschuiving van verantwoordelijkheid naar verantwoording die kenmerkend is voor de afgelopen decennia van privatisering, bureaucratisering en schaalvergroting in de dienstverlening, ook in de zorg, kwam een eind aan de vanzelfsprekende en integrale

verantwoordelijkheid van de dokter en andere zorgverleners. Deze woorden schreef Herman Vuijsje in de NRC van 24/25 november 2007. Men is zich hiervan gelukkig bewust geworden en ook in ons UMC moet 'ketenbeheer' een meer integrale verantwoordelijkheid tot stand brengen. Daarvoor is samenwerking en overleg nodig, en dat gaat in de huidige wereld gepaard met protocollen en contracten. We moeten echter niet vergeten dat de individuele patiënt, onze klant, in toenemende mate behoefte heeft aan één aanspreekpunt, een persoon die zijn of haar belang kan overzien en kan bewaken dat de zorg daar ook werkelijk op gericht blijft. Binnen de ketenzorg moet dit hoge prioriteit hebben, anders functioneert de keten wel in de zin van dat in elke stap ervan keurig verantwoording wordt afgelegd en de registratiesystemen dat fraai zichtbaar maken, maar blijft het doel, optimale zorg voor de individuele patiënt, te vaak niet bereikt.

Tijdens mijn studie economie, die ik combineerde met de geneeskunde, volgde ik een doctoraal keuzevak 'ziekenhuseconomie' bij prof. Stolte in Tilburg. Dat terrein was nog nauwelijks ontgonnen. We gebruikten het kleine, en nu natuurlijk volledig verouderde leerboekje 'Ziekenhuseconomie' van L. van der Meijden uit 1968. Een citaat hieruit wil ik u niet onthouden omdat het nog actueel is en rechtstreeks van toepassing op het UMC St Radboud: 'De organisatiestructuur is geen constante grootte maar zal, afhankelijk van tal van factoren, zich vaak wijzigen. Ook hier geldt weer, dat wijzigingen bewust moeten worden aanvaard. Wijzigingen langs de weg van de informele organisatie leveren vaak te grote intermenselijke problemen op, dan dat zij in de organisatie van het ziekenhuis, waar doel en middelen zo nauw verwant zijn met intermenselijke verhoudingen, aanvaardbaar zouden zijn.' Hier wordt dus het belang van een goed georganiseerde samenwerking om het beste voor de patiënt te bereiken benadrukt. Wanneer de heer Lohman na zijn periode als voorzitter van onze Raad van Bestuur een boek zou schrijven over het bedrijf dat toevallig ziekenhuis heet zou dezelfde boodschap, maar ongetwijfeld met andere woorden, daarin een plaats verdienen.

Zoals de perinatale zorg beter moet worden, en daarbij moet manoeuvreren tussen randvoorwaarden als de beschikbare kennis, middelen, personele kwaliteiten, organisatorische structuren en ethische grenzen, zo zal het alleen dan beter worden in het Radboud wanneer aan alle randvoorwaarden evenwichtig aandacht wordt gegeven. De belangrijkste daarvan is naar mijn oordeel de blijvende beschikbaarheid van hooggekwalificeerde mensen met sterke betrokkenheid bij de patiënt en bij elkaar en een hoge mate van loyaliteit aan het UMC. Zoals 'de arts er is voor de patiënt, en voor niemand of iets anders', moet het UMC er zijn voor zijn mensen omdat hun kwaliteiten en de werkomgeving bepalen hoe veel beter zijn patiënten beter worden.

DANKWOORDEN

Aan het eind van mijn betoog gekomen wil ik allereerst de leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud hartelijk danken voor het in mij gestelde

vertrouwen. Ik mag terugzien op een lange loopbaan binnen deze prachtige instelling, waarin ik me thuis heb gevoeld, en die ik zeker met belangstelling zal blijven volgen.

Velen waren in de loop van mijn opleiding en verdere loopbaan voor mij van groot belang en hebben aan het welslagen daarvan bijgedragen. Allereerst mijn ouders, die de basis hebben gelegd en mij steeds hebben gesteund. Studiezin werd me bijgebracht door uitmuntende leraren op het Bisschoppelijk College in Weert en later het Onze Lieve Vrouwe Lyceum in Breda. Aan de medische faculteit in Rotterdam ontmoette ik inspirerende docenten. Een ervan heb ik al genoemd: professor Visser. De opleiding tot kinderarts in Nijmegen, onder leiding van professor Schretlen, was een prachtige tijd, vooral ook door de teamgeest onder de arts-assistenten. Een van mijn maatjes uit die tijd was Wim Dekker, die helaas niet lang na de opleiding tot kinderarts overleed. De vriendschap met hem toen en nu nog met zijn vrouw Ank is voor Svata en mij van grote betekenis. Mijn promotores, prof. Leo Monnens en prof. Jacques Veerkamp, dank ik voor hun inspirerende begeleiding bij mijn promotieonderzoek. Een belangrijke rol speelde daarin ook prof. Frans Trijbels, van wie ik heb geleerd hoe je het manuscript voor een wetenschappelijk artikel moet schrijven. Later haalde hij me in het Non-Kozakken Koor waar wij nu samen de baritonstem zingen. Ik hoop dat nog lang met je te kunnen blijven doen, Frans!

De eerste fase van de opbouw van de neonatale intensive care unit, samen met wijlen dr. Hans Boon en met dr. Frans Kuyper, was enerverend en vergde veel van onze gezinnen, maar de samenwerking met hen beiden was voor mij zeer waardevol. Dat geldt ook voor mevrouw Truus Vanlier, die als uiterst bekwaam hoofdverpleegkundige een belangrijke rol speelde. De subafdeling neonatologie groeide daarna snel en dat gaat soms met groeistuipen gepaard. Prof. Gerard Stoelinga als voormalig afdelingshoofd kindergeneeskunde dank ik voor zijn inspanningen een en ander in goede banen te leiden. In de loop van de jaren heb ik met vele collegae, verpleegkundigen en andere medewerkers, binnen en buiten de afdeling kindergeneeskunde, prettig en constructief mogen samenwerken binnen de patiëntenzorg, het onderwijs, het onderzoek en in diverse commissies. Met name wil ik hier ook noemen de multidisciplinaire follow-up groep. Ik hoop dat al deze mensen, ook zonder dat ik namen noem, zich bewust willen zijn van mijn dankbaarheid. Apart wil ik de secretaresses vermelden. Ik noem alleen Sandra Eichelsheim en Corrie van Wolferen als sleutelfiguren in deze onmisbare groep. Deze twee keien dank ik extra voor hun inspanningen voor de organisatie van mijn afscheid.

Aan de collega's waarmee ik in de loop van de jaren in landelijk verband heb mogen samenwerken, bewaar ik goede herinneringen en hen ben ik dankbaar. Ik noem ook hier geen namen om te voorkomen dat ik iemand tekort zou doen. Ik beleef nog steeds veel plezier in de samenwerking binnen de redactie van het binnenkort te verschijnen nieuwe leerboek Kindergeneeskunde onder leiding van prof. Leo van den Brande.

Het is prettig te mogen constateren dat de promovendi die ik als co-promotor of promotor mede heb mogen begeleiden nu zonder uitzondering, in Nijmegen of elders, succesvolle en gewaardeerde collega' zijn.

Wijlen prof. Rob Sengers, die de afdeling Kindergeneeskunde tot 2004 ruim twaalf jaar leidde, ben ik dankbaar voor zijn loyaliteit. Dat het nu allemaal anders moet, doet niets af aan het feit dat hij in die periode de afdeling goed op de rails wist te houden. Ik prijs me gelukkig zijn plaatsvervanger te mogen zijn geweest. Professor Ronald de Groot, die prof. Sengers opvolgde en vanuit de Rotterdamse cultuur bezig is de afdeling een ander gezicht te geven, staat nu voor de taak om dat te doen binnen de grote organisatieveranderingen in het umc. Met zijn kwaliteiten zal hij zal daar zeker in slagen. Ik dank hem voor de prettige samenwerking in de afgelopen drie jaar en wens hem samen met drs. Betty Rikken als bedrijfsleider en collega Cees Noordam, die mij opvolgde als plaatsvervangend hoofd, veel succes. Ik ben blij nog actief te kunnen blijven in lopend follow-up promotieonderzoek, samen met onder anderen prof. Fred Lotgering, prof. Rob Oostendorp en dr. Ria Nijhuis.

Bijna tot slot, maar voor mij van grote betekenis, wil ik hierbij mijn dankbaarheid uitspreken aan de vele ouders van kwetsbare kinderen die mij in de loop van de jaren hun vertrouwen hebben geschonken.

Tot slot, Barbara en Thomas, ik ben trots op jullie en blij met jullie fijne partners Arnoud en Lotte. Dat ik jullie binnen je eigen professie met zo veel gedrevenheid bezig zie, doet mij goed. Lieve Svata, zonder jouw onvoorwaardelijke steun in de afgelopen 38 jaar zou ik niet zo hebben kunnen genieten van alles waarmee ik mijn werkzame leven heb gevuld. Samen gaan we nu nog meer genieten van en met elkaar, onze kinderen en ons kleinkind Milou en ik hoop dat het ons gegeven is dat nog lang te mogen doen.

Ik heb gezegd

REFERENTIES

- (1) De Bruijne JI. De zorg voor de vroeggeborene. *Ned Tijdschr Geneesk* 1955;99:3875-8.
- (2) Van den Berg JH Prof.dr. *Medische macht en medische ethiek*. G.F. Callenbach, Nijkerk; 1969.
- (3) Deen L, Koppe JG. Kunstmatige beademing van de pasgeborene met behulp van de Amsterdam-Infant-ventilator, gedurende een 5-jaarsperiode. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973;117:1305-12.
- (4) Stewart AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature. *Lancet* 1981;1 (8228):1038-40.
- (5) Kollée LAA. Five-year outcome of preterm and very low birth weight infants. A comparison between maternal and neonatal transport. *Obstet Gynecol* 1992;80:635-8.
- (6) Silverman WA. Overtreatment of neonates? A personal perspective. *Pediatrics* 1992;90:971-6.
- (7) Verloove-Vanhorick SP, Verweij RA. *Project on preterm and small for gestational age infants in the Netherlands 1983: a collaborative survey*. Thesis. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1987.
- (8) Emsley HCA, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1998;78:F99-F104.
- (9) Walther FJ. Withholding treatment, withdrawing treatment, and palliative care in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2005;81:965-72.
- (10) Costeloe K, Henessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
- (11) Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population bases cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2004;89:139-44.
- (12) Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* 2004;114:663-75.
- (13) Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Högberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58-64.
- (14) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- (15) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
- (16) Levene M. Is intensive care for very immature babies justified? *Acta Paediatr* 2004;93:149-52.
- (17) Doyle LW, and the Victorian Infant Collaborative Study group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: I. Effectiveness. *Pediatrics* 2004;113:505-9.
- (18) Jacobs SE, O'Brien K, Inwood S, Kelly EN, Whyte HE. Outcome of infants 23-26 weeks' gestation pre- and post-surfactant. *Acta Paediatr* 2000;89:959-65.
- (19) Lefebvre F, Glorieux J, St-Laurent-Gagnon T. Neonatal survival and disability rate at age 18 month for infants born between 23 and 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:833-8.
- (20) Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Kilpatrick SJ, Schleuter MA, Sola A. Outcome of infants inborn at 24-26 weeks gestation. II Neurodevelopmental outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:809-14.

- (21) Tin W, Wariyar U, Hey E. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestation in the north of England between 1983 and 1994. *BMJ* 1997 Jan 11;314:107-11.
- (22) Hille ETM, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Jacobusse GW, Ens-Dokkum MH, de Groot L, et al. Functional Outcomes and Participation in Young Adulthood for Very Preterm and Very Low Birth Weight Infants: The Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 Years of Age. *Pediatrics* 2007 Sep 1;120(3):e587-e595.
- (23) Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
- (24) Tyson JR, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, for the National Institute of Child Health and Human Development Research Network. Intensive care for extreme prematurity. Moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
- (25) Payot A, Gendron S, Lefebvre F, Doucet H. Deciding to resuscitate extremely preterm babies: How do parents and neonatologists engage in the decision? *Social Science & Medicine* 2007;64:1487-500.
- (26) Kollée LAA. 25 weken als grens voor levensvatbaarheid van de vrucht: ethisch juist. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1938.
- (27) Greisen G. Meaningful care for babies born after 22,23 or 24 weeks. *Acta Paediatr* 2008;93:153-4.
- (28) Achterberg PW, Kramers PGN. *Een gezonde start? Sterfte rond de geboorte in Nederland: trends en oorzaken vanuit internationaal perspectief*. Bilthoven: RIVM; 2001. Report No.: RIVM-rapportnr 271558003.
- (29) Graafmans WC, Richardus JH, Macfarlane A, Rebagliato M, Blondel B, Verloove-Vanhorick SP, et al. Comparability of published perinatal mortality rates in Western Europe: the quantitative impact of differences in gestational age and birthweight criteria. *BJOG* 2001;108:1237-45.
- (30) Buitendijk SE, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland in vergelijking tot de rest van Europa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1855-60.
- (31) Visser GHA, Steegers EAP. Beter baren. *Medisch Contact* 2008;63:96-9.
- (32) Zeitlin J, Papiernik E., Bréart G, Draper E, Kollée L. Presentation of European project models of organising access to intensive care for very preterm births in Europe (MOSAIC): Using European diversity to explore models for the care of very preterm babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Feb 1;118:272-4.
- (33) Van Reempts P, Gortner L, Milligan D, Cuttini M, Petrou Stavros, Agostino R, et al. Characteristics of Neonatal Units That Care for Very Preterm Infants in Europe: Results From the MOSAIC Study. *Pediatrics* 2007 Oct 1;120:e815-e825.
- (34) Zeitlin J, Draper E, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in Rates and Short-term Outcome of Live Births Before 32 Weeks of Gestation in Europe in 2003: Results From the MOSAIC Cohort. *Pediatrics* 2008 Apr 1;121:e936-e944.
- (35) Field D, Draper E, Fenton A, Papiernik E., Zeitlin J, Blondel B, et al. Variation in rates of very preterm birth in 10 European regions and its effect on reported neonatal mortality rates. *Lancet* 2008; submitted.
- (36) Kollée L, Delmas D, Papiernik E, den Ouden AL, Agostino R, Boerch K, et al. Active obstetric intervention for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG* 2008.submitted
- (37) Merkus JMWM. Perinatale sterfte in Nederland: perinatale audit dringend nodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:603-5.

